

# Tragende Gründe



## zum Beschluss

### über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Angaben zu Ponatinib -

- Aktualisierung der Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung
- Verlängerung der Geltungsdauer des Beschlusses über die Nutzenbewertung

Vom 22. Januar 2015

#### Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	4
4. Verfahrensablauf .....	4

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

In seiner Sitzung am 23. Januar 2014 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Ponatinib gemäß § 35a SGB V beschlossen. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde bis zum 1. Februar 2015 mit folgender Begründung befristet:

Die Europäische Kommission hat gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 vom 27. November 2013 die EMA beauftragt, die auf dem Gebiet der Pharmakovigilanz zu Iclusig® in der jüngeren Vergangenheit gewonnenen Daten darauf hin zu überprüfen, welchen Einfluss sie auf die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses dieses Arzneimittels haben und ob sie eine Aufrechterhaltung, Einschränkung, Außerkraftsetzung oder Widerruf der Zulassung des Arzneimittels rechtfertigen. Im Rahmen der Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses soll insbesondere durchgeführt werden: „weitere Betrachtung des pharmakokinetischen und -dynamischen Profils von Iclusig, um zu bestimmen, ob die Notwendigkeit besteht, die optimale Dosierung anzupassen, weitere Bewertung der Art, Schwere und Häufigkeit aller behandlungsbedürftigen okklusiven vaskulären unerwünschten Ereignisse (und möglichen Spätschäden) und Herzinsuffizienz, und Untersuchung der potenziellen Wirkmechanismen, die zu okklusiven vaskulären Ereignissen führen“. Zudem werden weitere Daten zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten, sowie zur Mortalität, insbesondere bei Patienten mit T315I-Mutation erwartet. Des Weiteren liegen keine Daten zur Transplantierbarkeit und Langzeitdaten bei der Behandlung mit Ponatinib vor.

Inzwischen ist das Verfahren zur Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses auf der Grundlage der Pharmakovigilanzdaten bei der EMA abgeschlossen. Die EMA hat am 23. Oktober 2014 die Aufnahme von zusätzlichen Sicherheitshinweisen in die Fachinformation festgelegt und die Durchführung folgender Studien im Anwendungsgebiet gefordert:

- Studie AP24534-14-401: A Post-marketing Observational Cohort Study to Evaluate the Safety of Iclusig® in Usual Care (Finaler Studienbericht im Juni 2019)
- Studie AP24534-14-203: A Randomized, Non-comparative, Phase 2 Clinical Trial of Different Starting Doses and Dosing Regimens of Ponatinib in Patients with Refractory Chronic Phase - Chronic Myeloid Leukemia (Finaler Studienbericht voraussichtlich 2019)

Neue Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ponatinib aufgrund von derzeit laufender Phase-II-Studie AP24534-10-201 (Zulassungsstudie) und der die Zulassung unterstützenden Phase-I-Dosisfindungsstudie AP24534-07-101 werden bis März 2017 erwartet. Aufgrund der im Beschluss vom 23. Januar 2014 vom G-BA geforderten ergänzenden Daten, insbesondere Langzeitdaten, wird eine Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer dieses Beschlusses bis zum 1. Dezember 2017 als sinnvoll erachtet.

Die von der EMA vorgenommene Aktualisierung der Fachinformation zu den Abbruchkriterien von Ponatinib wird ohne weitere Änderungen in den 3. Abschnitt der Feststellungen über die Nutzenbewertung von Ponatinib bzgl. der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im Sinne einer Aktualisierung übernommen.

Insofern werden die Sätze

„Die EMA wird gegebenenfalls die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisieren. Folglich ist diesbezüglich insbesondere der Stand der Fachinformation auf Aktualität zu überprüfen und Änderungen sind entsprechend zu beachten.“

durch die folgenden Sätze ersetzt:

„In Folge dessen hat die EMA die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert.

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie der Patient keine Anzeichen einer Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität zeigt. Die Patienten sind nach den entsprechenden klinischen Leitlinien bezüglich ihres Ansprechens zu überwachen.

Wenn nach 3 Monaten (90 Tagen) kein komplettes hämatologisches Ansprechen eingetreten ist, sollte das Absetzen von Ponatinib erwogen werden.“

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Ponatinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ponatinib einzureichen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO).

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Ponatinib aus anderen Gründen zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Sachverhalt wurde in der Arbeitsgruppe AG § 35a und im Unterausschuss Arzneimittel beraten und ein Änderungsbeschluss konsentiert.

Die Durchführung eines Stellungnahmeverfahrens nach § 35a Abs.3 Satz 2 i.V.m. § 92 Abs.3a SGB V ist nicht erforderlich. Soweit es die Änderungen im 3.Abschnitt anbelangt, handelt es sich um eine wortgetreue Anpassung einer aus der Fachinformation zu Ponatinib zitierten Passage an den insoweit von der zuständigen Zulassungsbehörde zwischenzeitlich aktualisierten Text der Fachinformation. Die Änderung lässt den Beschluss über die Nutzenbewertung von Ponatinib in materiell-inhaltlicher Hinsicht unberührt. Entsprechendes gilt für die für Verlängerung der Geltungsdauer der Feststellungen zu Ponatinib.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. Januar 2015 die Änderung der Anlage XII – Angaben zu Ponatinib – beschlossen.

Berlin, den 22. Januar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken